

# Artischockenblätter-Extrakt bei Dyspepsie

## Klinische Studien beweisen Wirksamkeit

**In letzter Zeit wurden einige Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit von Artischockenblätter-Extrakten (ALE: artichoke leaf extract) bei verschiedenen Symptomen des Verdauungstrakts aufzeigen. In der Folge werden zwei Studien vorgestellt, die die Wirksamkeit von Artischockenblätter-Extrakten bei Patienten mit Dyspepsie beziehungsweise funktionaler Dyspepsie zeigen.**

Christoph Bachmann

### Einleitung

Die Artischocke, *Cynara scolymus*, Asteraaceen, ist eine Pflanze, die in Südeuropa, Nordafrika und auf den Kanarischen Inseln verbreitet ist. Die Artischocke wurde schon von den alten Ägyptern, von den Griechen und den Römern als Medizinalpflanze gegen Verdauungsbeschwerden verwendet, wie Darstellungen aus dieser Zeit dokumentieren (1).

Für die medizinische Anwendung werden Blätter der Pflanze verwendet (1–4).

### Inhaltsstoffe

Artischockenblätter-Extrakt enthält bis zu 2 Prozent phenolische Säuren, darunter Chlorogensäure (vgl. *Abbildung 1*), Cynarin und Kaffeesäure. Weitere Bestandteile sind Sesquiterpenlaktone (bis zu 4%), und Flavonoide (1%) wie Scolymosid, Cynarosid und Luteolin.

### Anwendung und Wirkung

ALE wurde bisher für verschiedene Beschwerden eingesetzt. Dazu gehören Hyperlipidämie, chronische Albuminurämie, Alkohol-Hang-over, chronisches Reizdarmsyndrom (IBS: irritable bowel syndrome), Gelbsucht, Leberdysfunktion und Schlangenbisse (1, 2, 4, 5).

Artischockenblätter-Extrakt gilt als Choleretikum, das den Gallenfluss von der Leber zur Gallenblase anregt. Diese Wirkung wird auf die Chlorogensäure, das Cynarin und Scolymosid zurückgeführt und könnte für die Wirksamkeit bei Dyspepsie verantwortlich sein (2). In der Folge werden zwei klinische Studien vorgestellt, die die Wirksamkeit von Artischockenblätter-Extrakt bei Dyspepsie untersuchten.

### Studiendesign 1

Bei der Studie von Marakis et al. (6) handelte es sich um eine randomisierte, offene, dosisabhängige Studie mit 516 Patienten, die nach eigenen Angaben unter Dyspepsie litten und ansonsten bei guter Gesundheit waren (6). Ausschlusskriterien waren: Gallensteine, Ösophagitis, Colitis, Morbus Crohn, Erosionen, chronische Ulzerationen, Hepatitis und Magenkarzinom.

Die Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die während zweier Monate entweder täglich 320 mg (n = 231) oder 640 mg ALE (n = 223) (vgl. *Kasten 1*) erhielten. 454 Probanden nahmen das Prüfpräparat bis zum Studienende ein. 62 Probanden beendeten die Stu-

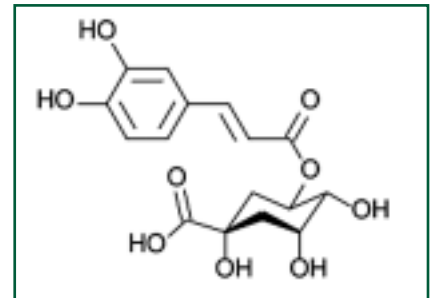


Abbildung 1: Chlorogensäure

#### Kasten 1:

##### Das Prüfpräparat

Beim Prüfpräparat handelte es sich um Kapseln mit 320 mg eines wässrigen Auszugs von *Cynara scolymus* L. (Drogen-Extrakt-Verhältnis [DEV]: 4–6:1) mit minimal 0,3% Flavonoiden, berechnet als Luteolin-7-Glucosid, und einem Mindestgehalt an Caffeyol-Chininsäure von 2,4%, berechnet als Chlorogensäure.

Handelsname: Cynara®, Lichtwer Pharma, Bournemouth, GB.

In der Schweiz: Hepa-S®

die frühzeitig, die meisten davon aus persönlichen Gründen oder weil keine sofortige Verbesserung der Beschwerden eintrat. Bei 3 Probanden, die kurz nach Studienbeginn ausschieden, lagen medizinische Gründe vor. Es wurden je einmal eine Gallenblasenentzündung, ein Magenulkus und ein Magenkarzinom diagnostiziert. Das Befinden am Ende der Studie wurde mit dem Nepean Dyspepsia Index (NDI) und mit dem Spielberger State-Trait Anxiety Inventory erfasst. Der NDI misst Dyspepsiesymptome und gibt Auskunft über die Lebensqualität eines Patienten. Das State-Trait Anxiety Inventory erfasst die

Ängstlichkeit, die in gefährlichen Situationen manifest wird (state anxiety) sowie Ängstlichkeit als Lebenshaltung (trait anxiety).

## Resultate

### NDI

Die beiden Probandengruppen hatten zu Beginn der Studie ähnliche Werte auf dem NDI, nämlich 56,3 (±1,9) (Gruppe 320 mg/Tag) beziehungsweise 57,3 (±1,8) (Gruppe 640 mg/Tag). Nach den zwei Behandlungsmonaten wiesen beide Gruppen eine signifikante Verbesserung auf ( $p < 0,01$ ): Die Gruppe mit 320 mg/Tag Artischockenblätter-Extrakt erfuhr eine Verbesserung auf 32,5 Punkte, die Gruppe mit 640 mg/Tag eine Verbesserung auf 35,1 Punkte (vgl. *Abbildung 3*). Diese signifikante Verbesserung zeigte sich bei allen einzelnen Parametern des NDI. *Kasten 2* zeigt die durchschnittliche Verbesserung der Beschwerden der einzelnen NDI-Parameter.

Zwischen den beiden Gruppen (320 mg/Tag bzw. 640 mg/Tag) konnte kein Unterschied in der Verbesserung festgestellt werden.

### QoL

Beim den Quality of Life Scores wurde nach der 60-tägigen Behandlung bei allen erfassten Parametern eine signifikante Verbesserung festgestellt (vgl. *Tabelle 1*).

### Ängstlichkeit

Als sekundäre Zielvariable wurde bei den Probanden der Ängstlichkeitsgrad erfasst. In beiden Prüfgruppen verminderten sich sowohl die State Anxiety wie auch die Trait Anxiety statistisch signifikant. Bei der State Anxiety wurde in der Gruppe mit 640 mg/Tag nach den 60 Behandlungstagen gegenüber der Gruppe mit 320 mg/Tag eine statistisch signifikante stärkere Verbesserung des Zustands festgestellt, als es bei Behandlungsbeginn der Fall war. Die Studie gab für diese zwei sekundären Zielparame- ter keine genauen Zahlen bekannt.

### Unerwünschte Ereignisse

Nur 5 Probanden berichteten von unerwünschten Ereignissen, von denen keines schwerwiegend war. Zwei Probanden berichteten von Verstopfung, zwei weitere von sehr weichem Stuhl, einer litt unter verstärkter Flatulenz.

## Diskussion

Die vorgestellte Studie stützte sich bei der Auswertung, im Gegensatz zu vielen früheren Studien, nicht nur auf die Selbstbeurteilung der Probanden, sondern verwendete zur Beurteilung der Wirksamkeit von ALE bei Dyspepsie sowohl den Nepean Dyspepsia Index wie auch das Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. Beim NDI wurde nach der 60-tägigen Behandlung, verglichen mit der Baseline, in beiden Behandlungsgruppen bei allen erfassten Parametern eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt. Dyspepsiepatienten tendieren mehr zu Ängstlichkeit als andere Menschen und erfahren wegen ihrer Beschwerden mehr Beeinträchtigung in ihren Alltagsaktivitäten. Die vorliegende Studie ist die erste, die bei einer Behandlung von Dyspepsie mit Artischockenblätter-Extrakt eine Verbesserung des QoL dokumentierte.

Da in der Studie keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, könnte ein Teil der Wirkung auf Placebo zurückgeführt werden.

## Studiendesign 2

Die Studie von Holtman et al. untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit von ALE bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie (7). Es handelte sich hier aber um eine prospektive, multizentrische, plazebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die sechs Wochen dauerte. Die Verblindung und die Randomisierung erfolgten elektronisch.

247 Patienten mit anhaltenden oder wiederkehrenden Beschwerden im Oberbauch und einer diagnostizierten Dyspepsie wurden in Allgemeinpraxen für die Studie rekrutiert (Ein- und Ausschlusskriterien: vgl. *Kasten 3*).



Abbildung 2: *Cynara scolymus*, Asteraceen, Artischocke, Marakis et al. 2002

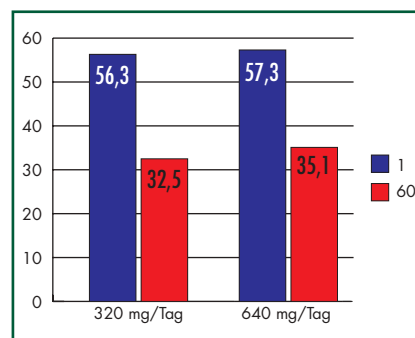


Abbildung 3: Mittlerer Score auf dem Nepean Dyspepsia Index bei Studienbeginn und nach 60 Tagen Behandlung

### Kasten 2:

Atembeschwerden	ca. 30%
Schmerzen im Oberbauch	ca. 40%
Beschwerden im Oberbauch	ca. 40%
Nausea	50% +
Erbrechen	50% +
Brennendes Gefühl im Oberbauch	50% +
Krämpfe im Oberbauch	50% +

### Kasten 3:

#### Einschlusskriterien:

- ◆ Schmerzen im Oberbauch
- ◆ Beschwerden im Oberbauch, definiert als ein unangenehmes Gefühl, das nicht als Schmerz bezeichnet werden kann und eines oder mehrere der folgenden Symptome umfasst: frühes Sättigungsgefühl, postprandiales Völlegefühl, Blähungsgefühl und Nausea seit mindestens zwei Monaten, ohne dass dafür ein struktureller oder biochemischer Grund gefunden werden konnte.

#### Ausschlusskriterien:

- ◆ merkliche Refluxsymptome (retrosternale Schmerzen, Brennen und Regurgitation)
- ◆ Symptome, die eher dem Reizdarmsyndrom zugeordnet werden
- ◆ gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die den Gastrointestinaltrakt beeinflussen.

Tabelle 1:

**Verbesserung beim Quality of Life Score (QoL)**

Symptome	Gruppe 320 mg/Tag		Gruppe 640 mg/Tag	
	Baseline	Studienende	Baseline	Studienende
Einfluss auf tägliche Aktivitäten	78,4	88,1	75,2	86,2
Wissenskontrolle	70,5	83,0	67,3	80,2
Essen/Trinken	70,8	81,9	67,7	80,3
Schlafstörungen	73,4	84,4	68,9	82,7
Total Lebensqualität	74,8	85,6	71,6	83,5

Alle Werte am Studienende zeigen gegenüber der Baseline eine signifikante Verbesserung an (p < 0,001)

Tabelle 2:

**Verbesserung des Summscores der Dyspepsiesymptome**

Auswertungsart	ALE	Plazebo	p-Wert
ITT	8,3 (n = 129)	6,7 (n = 115)	0,00069
PPS	8,5 (n = 115)	6,8 (n = 102)	0,0064

Primäre Zielvariable war der jede Woche erfasste Summscore der Patientenbeurteilung über die gesamthafte Veränderung der Dyspepsiesymptome. Diese Beurteilung wurde auf einer Skala von 4 Punkten ausgedrückt: 0 = keine Verbesserung (inkl. Verschlechterung); 1 = leichte Verbesserung; 2 = deutliche Verbesserung; 3 = vollständige Verbesserung.

Sekundäre Zielvariablen waren der Verlauf der Veränderung der einzelnen dyspeptischen Symptome, der Summscore der von den Patienten beurteilten Intensität der einzelnen dyspeptischen Symptome, der Unterschied zum Baseline-Wert auf dem Nepean Dyspepsia Index (NDI) sowie eine Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit durch Probanden und Prüfarzte.

Ärztliche Visiten wurden vor Studienbeginn sowie in den Wochen 2, 4 und 6 durchgeführt. Dazwischen wurden die Veränderungen der Symptome durch telefonische Befragungen erfasst.

**Resultate**

Von den 247 rekrutierten Patienten schieden nach dem Screening 3 aus und wurden nicht in die ITT-Auswertung aufgenommen. Weitere 11 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus, 4 wegen Nebenwirkungen (2 aus der Verumgruppe, 2 aus der Plazebogruppe), 5 aus persönlichen Gründen sowie 2 aus anderen Gründen.

**Prüfmedikament**

Das Prüfmedikament war ein Handelspräparat, LI 220, bestehend aus 320 mg wässrigem Artischockenblätter-Extrakt mit einem Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV) 3,8–5,5:1 (Handelsname: Hepar SL forte, Sertürner Arzneimittel GmbH, Berlin). Die Probanden erhielten die Anweisung, dreimal täglich eine Kapsel (LI 220 bzw. Plazebo) zu nehmen. Prüfmedikament und Plazebo konnten äusserlich nicht unterschieden werden.

**Gesamtveränderung der Dyspepsiesymptome**

Zu jedem Zeitpunkt der Studie zeigte sich beim Summscore der selbst beurteilten Verbesserung der Dyspepsiesymptome eine Überlegenheit der ALE-Gruppe gegenüber der Plazebogruppe (vgl. *Tabelle 2*)

**Vollständige Remission der Beschwerden**

Die Probanden der ALE-Gruppe berichteten von einer sofortigen Wirkung innerhalb der ersten Woche.

Die Anzahl der Patienten, die bei einer Visite beziehungsweise Befragung von einer vollständigen Remission der Beschwerden berichteten, war in der ALE-Gruppe signifikant grösser als in der Plazebogruppe (*Tabelle 3*).

**Individuelle Dyspepsiesymptome**

Bei der mittleren Verbesserung der verschiedenen Dyspepsiesymptome, die mit

dem NDI ermittelt wurde, zeigte sich gegenüber der Baseline bei allen Symptomen in der ALE-Gruppe eine stärkere Verbesserung als in der Plazebogruppe, die jedoch nicht bei allen Symptomen signifikant war. Signifikanz erreicht wurde bei den Symptomen Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl und Flatulenz. Eine nicht signifikante Verbesserung für die Verumgruppe gegenüber Plazebo zeigte sich bei epigastrischen Schmerzen, Nausea und Erbrechen (vgl. *Tabelle 4*).

**Quality of Life und globale Wirksamkeitsbeurteilung**

Bei den Fragen des NDI, die die Lebensqualität betrafen, zeigte sich in der ALE-Gruppe eine signifikant grössere Verbesserung als in der Plazebogruppe. In Zahlen ausgedrückt: ALE: -41,1; Plazebo: -24,8 (p < 0,01). Bei der globalen Wirksamkeitsbeurteilung zeigte sich ein ähnliches Bild (*Tabelle 5*).

**Unerwünschte Wirkungen**

Insgesamt berichteten die Probanden während der Studie von 70 unerwünschten Ereignissen, die, ausser einer, alle als mild bis moderat eingestuft wurden (45 unerwünschte Ereignisse bei 29 Probanden in der Verumgruppe, 25 unerwünschte Ereignisse bei 18 Probanden in der Plazebogruppe). Bei einer Probandin der Plazebogruppe wurde eine Adnexitis diagnostiziert, die wieder vollständig abheilte. Der betreffende Prüfarzt bezeichnete einen möglichen Zusammenhang mit dem Prüfmedikament als unwahrscheinlich.

Die grösste Gruppe der übrigen unerwünschten Ereignisse betraf den Gastrointestinaltrakt.

**Diskussion**

Die vorliegende Studie ist die erste doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte

Tabelle 3:

**Anzahl Probanden mit vollständiger Remission**

Tag	ALE	Plazebo
7	1	1
14	6	2
21	12	10
28	15	8
35	31	12
42	32	23

Untersuchung, die eine grössere Verbesserung der Symptome bei funktioneller Dyspepsie während der Behandlung mit Artischockenblätter-Extrakt gegenüber Placebo zeigte. Das Prüfpräparat erwies sich auch in Bezug auf die Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität als überlegen. Der Unterschied entspricht dem Behandlungsnutzen, den frühere Studien mit synthetischen Präparaten erreicht hatten (8). Die beobachtete bessere Wirkung auf die Symptome frühes Sättigungs- und Völlegefühl könnte mit der Anregung der Gallensekretion zu tun haben, die bei der Einnahme von ALE beobachtet wurde (9). Die Studie zeigt, dass der Artischockenblätter-Extrakt LI 220 eine wirksame Therapie für Patienten mit funktioneller Dyspepsie ist.

**Kommentar**

Die beiden beschriebenen Studien unterscheiden sich formal in verschiedenen Aspekten. Der wichtigste Unterschied besteht darin, dass die Studie von Marakis et al. eine offene Studie ist, diejenige von Holtmann et al. eine doppelblinde. Marakis et al. überprüften die Wirksamkeit von zwei unterschiedlichen Dosisgruppen (320 mg ALE/Tag bzw. 640 mg ALE/Tag) gegenüber der Baseline. Bei Holtmann et al. wird eine Verumgruppe mit einer Placebogruppe verglichen.

Beurteilt man die beiden Studien mit dem JADAD-Score, schneidet die Studie von Holtmann et al. sehr gut ab und erhält alle 5 möglichen Punkte (randomisierte Studie, Randomisierung beschrieben, doppelblinde Studie, Verblindung beschrieben, Drop-outs begründet). Marakis et al. erhalten 2 Punkte (randomisierte Studie, Drop-outs begründet).

Die beiden Prüfpräparate sind nicht identisch, aber sehr ähnlich: Beide bestehen aus einem wässrigen Extrakt mit einem DEV von 4–6:1 (Marakis) beziehungsweise 3,8–5,5:1. Bei beiden Präparaten werden die wichtigsten Inhaltsstoffe genannt (Flavonoide, Caffeoylchinasäure [Holtmann und Marakis], Sesquiterpenlaktone [Holtmann]). Wegen dieser Ähnlichkeit können die beiden Prüfmedikamente einander gegenübergestellt werden. In der Studie von Marakis werden 320 mg beziehungsweise 640 mg ALE/Tag eingesetzt, bei Holtmann et al. 960 mg ALE/Tag.

Obwohl bei den beiden Studien die primären und sekundären Zielvariablen nicht

Tabelle 4:  
**Verbesserung der individuellen Dyspepsiesymptome**

Summendifferenz gegenüber Baseline	ALE	Placebo	p-Wert
Völlegefühl	6,6	4,5	0,0050
Flatulenz	6,6	4,7	0,0112
frühes Sättigungsgefühl	5,3	3,1	0,0032
Nausea	4,3	3,9	0,5029
Erbrechen	1,0	1,0	0,8369
epigastrische Schmerzen	7,7	6,7	0,0786

Tabelle 5:  
**Prozentzahl der Personen, die die Behandlung als gut oder sehr gut beurteilten**

Beurteiler	ALE	Placebo	p-Wert
Ärzte	84,7	69,6	0,02
Probanden	85,5	68,7	0,02

identisch waren, wurde doch bei beiden Studien die Verbesserung der Dyspepsiesymptome im Verlauf der Studie ermittelt. In beiden Studien wird mithilfe des NDI eine Verbesserung der Gesamtheit der Dyspepsiesymptome sowie des Quality-of-Life-Scores beobachtet. Bei Holtmann et al. war dies die sekundäre Zielvariable, bei Marakis et al. die primäre. Und darin zeigen beide Studien ähnliche Resultate: Bei Marakis et al. sind alle Verbesserungen der Dyspepsiesymptome, verglichen mit der Baseline, signifikant, bei Holtmann et al. (gegenüber Placebo) «nur» die Symptome frühes Sättigungsgefühl und Flatulenz.

In der Studie von Marakis et al. wird als sekundäre Zielvariable Ängstlichkeit (state anxiety und strait anxiety) überprüft. Bei beiden Arten wurde in beiden Gruppen gegenüber der Baseline eine signifikante Verbesserung gefunden.

In beiden Studien traten nur sehr wenige unerwünschte Ereignisse auf. Ausser einem waren alle harmlos und verschwanden nach Absetzen des Prüfpräparats wieder.

Beide Studien zeigen, dass die verwendeten Artischockenblätter-Extrakte als sinnvolle und wirksame Therapie bei dyspeptischen Beschwerden eingesetzt werden können. Bei der Studie von Marakis et al. könnte man wegen des offenen Designs an den Resultaten zweifeln. Diese erhalten aber wegen der ähnlichen Resultate der Studie von Holtmann et al. eine indirekte Bestätigung. ♦

Anschrift des Autors:  
**Dr. Christoph Bachmann**  
Hirschmattstrasse 46  
6003 Luzern  
c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Omara N.: Cynara SL (Cynara scolymus): Pharm Lett 2000; 16: 1607–1609.
2. Jellin J.M., Gregory P.J., Batz F. et al.: Artichoke. www.naturalbase.com.
3. Barrett M. ed.: The handbook of clinical tested herbal remedies. New York Haworth Press 2004; 151–161.
4. Facts and comparisons. Artichoke. www.efactsonline.com.
5. Peirce A.: Practical guide to natural medicines. 1st ed. NY: William Morrow; 1999: 46–49.
6. Marakis W., Walker A.F., Middleton R.W., Botho J.C.L., Wright J., Pike D.J.: Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. Phytomedicine 2002; 9: 694–699.
7. Holtmann G., Adam B., Haag S., Collet W., Grünwald E., Windeck T.: Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1099–1105.
8. Dobrilla G., Comberlato M., Steele A., Vallaperta P.: Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Clin Gastroenterol 1989; 11: 169–177.
9. Kirchoff R., Beckers C., Trincak-Gärtner H., Petrovic O., Reimann H.: Increase in choleresis by means of artichoke extract. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. Phytomedicine 1994; 1: 107–115.